

(5)

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES



PATENTAMT

(52)

Int. Cl.:

07 c

A 16 k

Deutsche Kl.:

120 - 11

30 h - 2/36

(10)

(11)

(21)

(22)

(43)

Offenlegungsschrift 1443 429

Aktenzeichen: P 14 43 429.8 (B 65 675)

Anmeldetag: 26. Januar 1962

Offenlegungstag: 24. Oktober 1968

Bibliotheek

Bur. Ind. Eigendom

7 JAN. 1969

Ausstellungsriorität:

(30)

Unionspriorität

(32)

Datum:

2. Februar 1961

(33)

Land:

Großbritannien

(31)

Aktenzeichen:

3999

(54)

Bezeichnung:

Antientzündungsmittel

(61)

Zusatz zu:

(52)

Ausscheidung aus:

(71)

Anmelder:

Boots Pure Drug Company Ltd., Nottingham (Großbritannien)

Vertreter:

Berg, Dipl.-Chem. Dr. rer. nat. Wilhelm Johannes, Patentanwalt,
8000 München

(72)

Als Erfinder benannt:

Nicholson, John Stuart; Adams, Stewart Sandern;
Nottingham (Großbritannien)

Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960): 31. 1. 1968
Prüfungsantrag gemäß § 28 b PatG ist gestellt

BEST AVAILABLE COPY

DR. EULE DR. BERG DIPLO.-ING. STAPP
PATENTANWÄLTE
8 MÜNCHEN 2, HILBLESTRASSE 20

1443429

Dr. Eule Dr. Berg Dipl.-Ing. Stapp, 8 München 2, Hilblestraße 20

Neue Unterlagen (Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 Satz 3 des Änderungsges. v. 4. 9. 1967)

Unser Zeichen

X/Gd 10 225

Datum

10. Juni 1968

P 14 43 429.8

Neue Unterlagen

Anwaltsakten-Nr. 10 225

Boots Pure Drug Company Limited
Station Street, Nottingham / England.

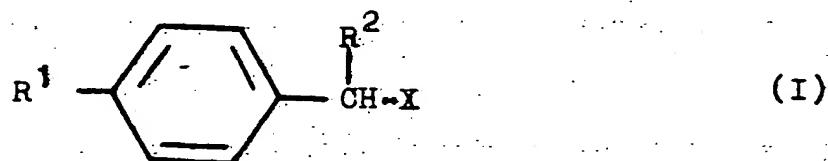
"Antientzündungsmittel."

Die Erfindung betrifft Zubereitungen mit entzündungshemmender und/oder analgetischer und/oder antipyretischer Aktivität, enthaltend als aktiven Bestandteil gewisse Derivate der Phenylessigsäure oder der α -Phenylpropionsäure; gewisse dieser aktiven Bestandteile sind neue Verbindungen.

809805/0997

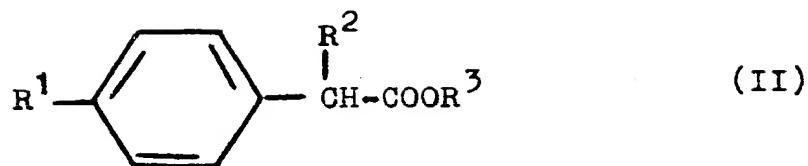
- 2 -

Gemäss einem Merkmal der Erfindung werden therapeutische Zubereitungen mit entzündungshemmender und/oder analgetischer und/oder antipyretischer Aktivität geschaffen, die als aktive Bestandteile eine Verbindung der allgemeinen Formel I



enthalten, in welcher R¹ Äthyl, Propyl, verzweigtes Butyl, Alkenyl mit 3 bis 4 Kohlenstoffatomen, verzweigtes Pentyl, Alkoxy mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen, Allyloxy, Phenoxy, Phenylthio oder Cycloalkyl mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls in 1-Stellung durch Alkyl mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen substituiert, ist, R² Wasserstoff oder Methyl bedeutet und X die Gruppe COOR₃, COOM, COOH.B, oder CH₂OH darstellt, worin R³ Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, M Ammonium oder ein einfaches Äquivalent eines nicht-toxischen Metallkations und B eine nicht-toxische organische Base ist.

Verbindungen der allgemeinen Formel II.



in welcher R² Wasserstoff oder Methyl, R³ Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Ammonium oder ein einfaches Äquivalent einer nicht-toxischen, organischen salzbildenden Gruppe oder eines salzbildendes Metalls ist und R¹

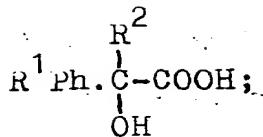
- a) verzweigtes Alkyl mit 4 bis 5 Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit 3 bis 4 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 6 bis 7 Kohlenstoffatomen oder 1-Methylcycloalkyl mit 6 bis 7 Kohlenstoffatomen ist, wenn R² Wasserstoff darstellt oder
- b) Alkyl mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen, verzweigtes Alkyl mit 4 bis 5 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen gegebenenfalls in 1-Stellung durch Methyl substituiert, Alkoxy mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen, Allyloxy, Phenoxy oder Phenylthio ist,

wenn R^2 Methyl ist, vorausgesetzt, dass R^1 nicht tert.-Butyl, tert.-Pentyl oder Cyclohexyl ist, wenn beide R^2 und R^3 Wasserstoff sind, und dass R^3 nicht Äthyl ist, wenn R^2 Wasserstoff und R^1 sek.-Butyl, tert.-Butyl oder tert.-Pentyl ist, sind neue Verbindungen und bilden einen anderen Gegenstand der Erfindung.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I und II können durch bekannte Methoden zur Herstellung von Phenyllessigsäuren, α -Phenylpropionsäuren und deren Derivate hergestellt werden, wie z.B. durch die folgenden (in welchen R^1 und R^2 wie oben definiert sind und Ph Phenyl oder Phenylen bedeutet) :

- a) Hydrolyse eines geeigneten Nitrils $R^1 \overset{R^2}{\underset{1}{\text{Ph}}}\text{CH.CN};$
- b) Reaktion eines geeigneten Grignard-Reagens $R^1 \overset{R^2}{\underset{1}{\text{Ph}}}\text{CH.Mg.Hal}$ (Hal = Halogen) mit Kohlendioxyd;
- c) Anwendung der Willgerodt-Reaktion an einem geeigneten Acetophenon $R^1 \overset{R^2}{\underset{1}{\text{Ph}}}\text{CO.CH}_3;$
- d) Decarboxylierung einer geeigneten Malonsäure $R^1 \overset{R^2}{\underset{1}{\text{Ph}}}\text{C}=(\text{COOH})_2;$

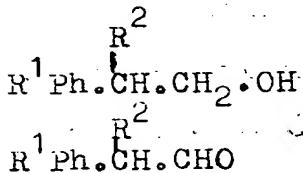
e) Reduktion einer geeigneten
α-Hydroxycarbonsäure



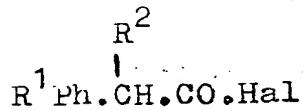
f) Hydrolyse eines Esters der gewünschten Säure;

g) Veresterung einer geeigneten Säure zum gewünschten Ester;

h) Oxydation eines geeigneten Alkohols oder Aldehyds

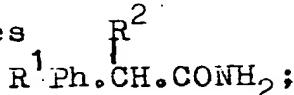


i) Veresterung eines geeigneten Säurehalogenids



j) Reaktion einer Säure mit einer anorganischen oder organischen Base zur Herstellung des gewünschten Salzes;

k) Hydrolyse eines geeigneten Amides



l) Hydrierung einer Verbindung oder eines Esters unter Bildung von Säuren oder Estern der allgemeinen Formel I, in welcher R² Methyl darstellt;

m) Hydrierung eines geeigneten Esters $R^1 Ph \cdot CH_2 \overset{R^2}{\underset{R^3}{\text{COO}}} \cdot R^4$
unter Bildung eines Alkohols $R^1 Ph \cdot CH_2 \cdot OH$;

Die folgenden Verbindungen sind typisch für die wirksamen Verbindungen der allgemeinen Formel F:

- 4-n-Propylphenylessigsäure
- 4-Äthoxyphenylessigsäure
- 4-n-Isopropylphenylessigsäure
- 4-Propoxyphenylessigsäure
- 4-Isopropoxyphenylessigsäure
- 4-s-Butylphenylessigsäure
- 4-Allyloxyphenylessigsäure
- 4-t-Butylphenylessigsäure
- 4-Cyclopentylphenylessigsäure
- 4-Isobutylphenylessigsäure
- 4-Cycloheptylphenylessigsäure
- 4-Cyclohexylphenylessigsäure
- 4-(1-Äthylpropyl)-phenylessigsäure
- 4-Phenoxyphenylessigsäure
- 4-(1,2-Dimethylpropyl)-phenylessigsäure
- 4-Phenylthiophenylessigsäure
- 6-(4-Cyclohexylphenyl)-propionsäure
- 2-(4-Isobutylphenyl)-äthanol
- 2-(4-Cyclohexylphenyl)-äthanol
- 2-(4-Isopentylphenyl)-propanol
- Ammonium-4-t-butylphenylacetat
- 2-(4-Cyclohexylphenyl)-propanol
- 4-(2,2-Dimethylpropyl)-phenylessigsäure
- Octyl-4-t-butylphenylacetat
- 4-(1-Methylcyclohexyl)-phenylessigsäure

Octyl- α -(4-cyclohexylphenyl)-propionat
4-(1-Äthylcyclohexyl)-phenylessigsäure
Äthyl-4-t-butylphenylacetat
4-(2-Methylbutyl)-phenylessigsäure
Natrium- α -(4-cyclohexylphenyl)-propionat
Methyl-4-t-butylphenylacetat
Natrium-4-t-butylphenylacetat
n-Propyl- α -(4-isopentylphenyl)-propionat
Butyl-4-t-butylphenylacetat
Isopropyl-4-t-butylphenylacetat
n-Propyl-4-t-butylphenylacetat
2-(4-t-Butylphenyl)-äthanol
2-(4-Isobutylphenyl)-propanol
 α -(4-Isobutylphenyl)-propionsäure
4-t-Pentylphenylessigsäure
2,4'-(1-Methylcyclohexyl)-phenyläthanol
2-(4-Isopentylphenyl)-äthanol
Äthyl-4-isobutylphenylacetat
Benzylamin-4-t-butylphenylacetat
 α -(4-t-Butylphenyl)-propionsäure
 α -(4-Isopentylphenyl)-propionsäure
Äthyl- α -(4-isobutylphenyl)-propionat
n-Propyl-4-isopentylphenylacetat
 α -(4-s-Butylphenyl)-propionsäure
 α -4'-(1-Äthylpropyl)-phenylpropionsäure
 α -4'-(2-Methylbutyl)-phenylpropionsäure
 α -4'-(2,2-Dimethylpropyl)-phenylpropionsäure
 α -4'-(1-Äthylcyclohexyl)-phenylpropionsäure
 α -(4-Äthylphenyl)-propionsäure

Es wurde gefunden, dass die Verbindungen, welche wirksame Bestandteile der Zubereitungen der vorliegenden

Erfindung sind, der Acetylsalicylsäure dadurch überlegen sind, dass sie einen oder mehrere der folgenden Vorteile zeigen:

- (a) Sie sind weniger toxisch;
- (b) sie haben eine höhere therapeutische Wirkung;
- (c) sie sind in Gegenwart von Wasser oder Wasserdampf stabiler;
- (d) sie sind in Wasser löslicher.

Die pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Trägerstoffe, welche mit der wirksamen Verbindung zur Bildung der Zubereitungen dieser Erfindung zusammengemischt werden, sind allgemein bekannt, und die vorliegenden Aufnahmestoffe, welche verwendet werden, hängen inter alia von dem Anwendungsverfahren der Zubereitungen ab. Die Zubereitungen dieser Erfindung können dem oralen, örtlichen oder parenteralen Gebrauch angepasst werden, jedoch ist das bevorzugte Anwendungsverfahren per os. In diesem Falle können die oralen Zubereitungen die Form von Kapseln, Tabletten, Pastillen oder Brausepulver, Körnchen oder von flüssigen Darbietungen, wie Mixturen, Elixieren, Fruchtsäften oder Suspensionen haben, wobei alle eine oder mehrere Verbindungen der vorausbeschriebenen allgemeinen Formel haben; solche Darbietungen können nach

in der Herstellung wohlbekannten Verfahren hergestellt werden.

Die Verdünnungsmittel, welche bei der Herstellung solcher Zubereitungen verwendet werden können, schliessen solche feste und flüssige Verdünnungsmittel ein, welche mit den Wirkstoffen, zusammen mit Farb- und Geschmackstoffen, sofern gewünscht, verträglich sind. Es wurde gefunden, dass eine Tablette, welche den Wirkstoff in Form eines Salzes, zusammen mit Maisstärke als Verdünnungsmittel, enthält eine besonders wertvolle und übliche Zubereitung ist. Solche Tabletten lösen sich schnell im Magen auf und ergeben im allgemeinen keine gastrische Reizung.

Die Zubereitungen der Erfindung in der Form von aufbrausenden Körnchen können eine Verbindung der obigen allgemeinen Formel, zusammen mit einer Kombination von allgemein bekannten aufbrausenden Mitteln enthalten. Solch eine aufbrausende Kombination kann beispielsweise Natriumbikarbonat, zusammen mit einer freien Säure oder einem sauren Salz, wie Weinstinsäure oder Natriumsaures Tartrat sein.

Die flüssigen Zubereitungen der Erfindung, welche für die

orale Anwendung bestimmt sind, können die Form der Lösungen oder Suspensionen haben. Solche Zubereitungen in der Form von Lösungen können wässrige Lösungen einer löslichen Verbindung der obigen allgemeinen Formel, zusammen mit beispielsweise Saccharose, um einen Syrup zu schaffen sein. Die Zubereitung in der Form von Suspensionen können eine nicht-lösliche Verbindung der vorliegenden Erfindung, zusammen mit Wasser und mit einem Suspendierungsmittel, Geschmacksstoffen, Färbemitteln usw. enthalten.

Die Zubereitungen der Erfindung, welche zur örtlichen Anwendung dargeboten werden, schliessen Salben, Cremes und Lotionen ein, welche Verbindungen der obigen allgemeinen Formel oder ihrer Derivate enthalten. Gebräuchliche Salben und Cremes können der Eigenschaft nach Wasser-mischbare oder Wasser-nicht-mischbare sein und schliessen Emulsionen ein, welche aus emulgierenden Wachsen und Ölen und ebenso jenen, welche aus Wasser-mischbaren Polyäthylenglykolen hergestellt werden. Die Lotionen nach der Erfindung können eine Lösung der Wirkstoffe der obigen allgemeinen Formel in einem geeigneten Lösungs- und Verdünnungsmittel umfassen, das vorzugsweise ein niederer aliphatischer Alkohol ist, welcher einen kleinen Anteil Wasser enthalten kann.

Die Wirkstoffe der vorliegenden Erfindung können auch in neue Zubereitungen mit anderen therapeutisch allgemein bekannten wirksamen Verbindungen einverleibt werden.

Der Untersuchungstext, welcher zur Feststellung der Anti-entzündungseigenschaften benutzt wurde, war der von Adams und Cobb in Nature, 181, 773, 1958 beschriebene.

Analgetische und antipyretische Eigenschaften der Verbindungen wurden auch festgestellt, wie ihre Toxizität an verschiedenen Tierarten, nämlich Mäusen, Ratten, Meerschweinchen, Katzen und Hunden. Wie zu erwarten war, wechselten die relative Wirksamkeit in weitem Bereich und zur Bestätigung der pharmakologischen Wirksamkeit in einem klinischen Versuch, wurde eine Verbindung ausgewählt, welche eine gute allseitige Wirksamkeit mit niedriger Toxizität hatte, nämlich 4-Isobutylphenylessigsäure. Die akute LD₅₀ dieser Verbindung bei Mäusen war 1300 mg/kg oral und 600 mg/kg i.p.; bei Ratten war die orale Menge grösser als 1200 mg/kg. Keine toxische Wirkungen und keine pathologischen Veränderungen wurden festgestellt, wenn bei Ratten täglich 200 mg/kg 4-Isobutylphenylessigsäure 8 Wochen lang gefüttert wurden. In gleicher Weise wurden keine toxischen Wirkungen bei Hunden festgestellt, wenn 50 mg/kg täglich 6 Wochen lang gefüttert wurden.

Der klinische Anfangsversuch wurde durchgeführt in einer kontrollierten Form unter Verwendung der "doppelt Blind-Technik", wobei weder der Patient noch der medizinische Beobachter die Droge kennen, die während der Zeitdauer der Beobachtung gegeben wird. Zwölf Patienten mit akuter rheumatischer Arthritis, einschliesslich multipler Gelenkbeschwerden und mit systematischer fiebriger Reaktion, wurden für eine Zeitdauer von verschiedenen Wochen beobachtet und eine vollkommene symptomatische Kontrolle wurde mit der oralen Anwendung von 30 Körnchen (grains) täglich in vier getrennten Dosen von 4-Isobutylphenylessigsäure erhalten. Es wurden keine toxischen Wirkungen festgestellt. Die zuträgliche therapeutische Wirkung dieser Behandlung war nicht zu unterscheiden von derjenigen, welche bei den gleichen Patienten mit Aspirin bei einer Dosis von 60 grains pro Tag, erhalten wurde.

Es ist bewiesen, dass die Verbindungen der vorliegenden Erfindung wie Aspirin nützlich sind bei der Behandlung von (a) schmerzhafte Entzündung der Gelenke und periarthritischer Gewebe wie beim Ablauf der rheumatischen Arthritis, Still'sche Krankheit und Knochenarthritis; (b) verschiedenen Arten nicht-spezifischer entzündlicher Vorgänge oder rheumatischer Bedingungen,

die die Muskelfasergewebe und Bind-Gewebe angreifen
(c) rheumatischem Fieber und seinen Folgeerscheinungen.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung ohne
deren Bereich einzuschränken.

B e i s - p i e l 1

4-Isobutylacetophenon (49,4 g), Schwefel (13,6 g) und Morpholin (36 ml) wurden 16 Stunden lang unter Rückfluss gehalten; konzentrierte Salzsäure (344 ml) und Eisessigsäure (206 ml) wurden zugégeben und das Gemisch weitere 7 Stunden lang unter Rückfluss gehalten. Das Gemisch wurde gekühlt, mit Wasser verdünnt und das Öl, welches abgetrennt wurde, wurde mit Äther abgetrennt. Die ätherische Lösung wurde in wässrigem Natriumkarbonat extrahiert aus welcher die rohe Säure durch Zugabe von Salzsäure ausgefällt wurde. Die rohe Säure wurde wieder mit Äther abgetrennt, die Lösung mit Wasser gewaschen, zur Trockne verdampft und ergab einen kristallinen Rückstand. Der Rückstand wurde aus Leichtpetroleum (Siedepunkt 40 bis 60°C) umkristallisiert und ergab 4-Isobutylphenylessigsäure, Schmelzpunkt 85,5 bis 87,5°C. Gefunden 75,1% C, 8,5% H; die Bruttoformel $C_{12}H_{16}C_2$ erfordert 75,0% C, 8,3% H.

Die folgenden Verbindungen wurden nach dem gleichen Verfahren hergestellt:

4-Cycloheptylphenylessigsäure, Schmelzpunkt 90,5 bis 92,5°C. (Gefunden: 77,5% C, 8,7% H; die Bruttoformel $C_{15}H_{20}O_2$ erfordert 77,6% C, 8,6% H.)

4-(1-Aethylpropyl)-phenylessigsäure, Siedepunkt 153 bis 154°C/2,5 mm (Gefunden: 75,4% C, 8,6% H; die Bruttoformel $C_{13}H_{18}O_2$ erfordert 75,8% C, 8,7% H.)

4-(1,2-Dimethylpropyl)-phenylessigsäure, Siedepunkt 156 bis 157°C/2,5 mm (Gefunden: 75,5% C, 8,6% H; die Bruttoformel $C_{13}H_{18}O_2$ erfordert 75,8% C, 8,7% H.)

4-(2,2-Dimethylpropyl)-phenylessigsäure, Schmelzpunkt 110,5 bis 111°C (Gefunden: 75,6% C, 8,5% H; die Bruttoformel $C_{13}H_{18}O_2$ erfordert 75,8% C, 8,7% H.)

4-(2-Methylbutyl)-phenylessigsäure, Schmelzpunkt 38 bis 40°C (Gefunden: 75,5% C, 8,7% H; die Bruttoformel $C_{13}H_{18}O_2$ erfordert 75,8% C, 8,7% H.)

4-(1-Methylcyclohexyl)-phenylessigsäure, Schmelzpunkt 194 bis 196°C/3 mm (Gefunden: 77,8% C, 8,4% H; die Bruttoformel $C_{15}H_{20}O_2$ erfordert 77,6% C, 8,6% H.)

4-(1-Aethylcyclohexyl)-phenylessigsäure, Siedepunkt

188°C/0,7 mm (Gefunden: 77,5% C, 8,2% H; die Bruttoformel $C_{16}H_{22}O_2$ erfordert 78,0% C, 8,9% H.)

4-Isopentylphenylessigsäure, Schmelzpunkt 62,5 bis 63,5°C (Gefunden: 76,1% C, 8,6% H; die Bruttoformel $C_{13}H_{18}O_2$ erfordert 75,8% C, 8,7% H.)

4-(1-Methylbutyl)-phenylessigsäure, Siedepunkt 114°C/1,5 mm (Gefunden: 75,4% C, 8,6% H; die Bruttoformel $C_{13}H_{18}O_2$ erfordert 75,8% C, 8,7% H.)

B e i s p i e l 2

4-s-Butylacetophenon (40 g), Schwefel (11 g) und Morpholin (30 ml) wurden 16 Stunden unter Rückfluss gehalten, gekühlt, Essigsäure (170 ml) und konzentrierte Salzsäure (280 ml) wurden zugegeben und das Gemisch weitere 7 Stunden lang unter Rückfluss gehalten. Das Gemisch wurde im Vakuum konzentriert, um die Essigsäure zu entfernen und das Konzentrat wurde mit Wasser verdünnt. Das Öl, welches abgetrennt wurde, wurde mit Äther isoliert, die ätherische Lösung mit wässrigem Natriumkarbonat extrahiert und dieser Extrakt mit Salzsäure angesäuert. Das Öl wurde mit Äther abgetrennt, zur Trockne verdampft und der Rückstand wurde verestert durch Unter-Rückfluss-halten mit Äthanol (100 ml) und konzentrierter Schwefelsäure

(3 ml) für die Zeitdauer von 5 Stunden. Der Überschuss an Alkohol wurde abdestilliert, der Rückstand mit Wasser verdünnt und das Öl, welches abgetrennt wurde, wurde mit Äther isoliert. Die ätherische Lösung wurde mit Natriumkarbonat-Lösung gewaschen; dann mit Wasser und wurde getrocknet. Der Äther wurde verdampft und das Öl wurde destilliert und ergab Äthyl-4-s-butylphenylacetat, Siedepunkt 114 bis 116°C/1,5 mm (Gefunden: 76,4% C, 9,0% H; die Bruttoformel $C_{14}H_{20}O_2$ erfordert 76,4% C, 9,1% H.)

Äthyl-4-s-butylphenylacetat (7,8 g) wurde 1 Stunde lang mit Natriumhydroxydlösung (5N, 10 ml) und Methanol (10 ml) unter Rückfluss gehalten, mit Salzsäure angesäuert und das Öl, welches abgetrennt wurde, wurde mit Äther isoliert. Die ätherische Lösung wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und destilliert und ergab 4-s-Butylphenylessigsäure, Schmelzpunkt 134°C/0,5 mm (Gefunden: 74,9% C, 8,5% H; die Bruttoformel $C_{12}H_{16}O_2$ erfordert 75,0% C, 8,3% H.)

In gleicher Weise wurde die folgende Verbindung aus dem geeigneten Ester hergestellt.

4-t-Pentylphenylessigsäure, Schmelzpunkt 156°C/2,5 mm
(Gefunden: 75,6% C, 8,6% H; die Bruttoformel $C_{13}H_{18}O_2$ erfordert 75,8% C, 8,7% H.)

B e i s p i e l 3

4-7-Butylphenylacetyl-chlorid (10,5 g) wurden tropfenweise zu n-Butanol (1< ml) zugegeben und das Gemisch auf dem Dampfbad 30 Minuten lang erhitzt. Das Produkt wurde destilliert und ergab als farbloses Öl Butyl-4-t-Butylphenylacetat, Siedepunkt 126°C/1 mm (Gefunden: 77,7% C, 9,6% H; die Bruttoformel $C_{16}H_{24}O_2$ erfordert 77,4% C, 9,7% H.)

In gleicher Weise wurden hergestellt:

Octyl-4-t-butylphenylacetat, Siedepunkt 162°C/ 1 mm.
(Gefunden: 78,9% C, 10,6% H; die Bruttoformel $C_{20}H_{32}O_2$ erfordert 78,9% C, 10,5% H.)

Methyl-4-t-butylphenylacetat, Siedepunkt 106°C/2,5 mm.
(Gefunden: 76,1% C, 8,8% H; die Bruttoformel $C_{13}H_{18}O_2$ erfordert 75,8% C, 8,7% H.)

Isopropyl-4-t-butylphenylacetat, Siedepunkt 114°C/1,5 mm.
(Gefunden: 76,6% C, 9,2% H; die Bruttoformel $C_{15}H_{22}O_2$ erfordert 77,0% C, 9,4% H.)

n-Propyl-4-t-butylphenylacetat, Siedepunkt 112°C/1 mm.
(Gefunden: 76,9% C, 9,5% H; die Bruttoformel $C_{15}H_{22}O_2$ erfordert 77,0% C, 9,4% H.)

B e i s p i e l 4

Natrium-ethoxyd aus Natrium (3,67 g) in reinem Alkohol (64 ml) wurde während einer Zeitdauer von 20 Minuten unter Röhren zu einem Gemisch von Äthyl-4-t-butylphenylacetat (28,14 g) und Äthyl-karbonat (102 ml) bei 100°C zugegeben. Das Reaktionsgefäß wurde mit einer Fenske-Kolonne ausgestattet über welche der Alkohol und dann das Äthyl-karbonat destilliert wurde. Nach 1 Stunde, wenn der Destillierkopf 124°C erreicht hatte, wurde das Erhitzen fortgesetzt. Eisessigsäure (12 ml) und Wasser (50 ml) wurden zu dem gerührten eisgekühlten Gemisch zugegeben und der Ester in Äther abgetrennt, mit Natriumkarbonat-Lösung gewaschen, ebenso mit Wasser und destilliert ergab Äthyl-4-t-butylphenylmalonat, Siedepunkt 144°C/1,5 mm. (Gefunden: 70,4% C, 8,4% H; die Bruttoformel $C_{17}H_{24}O_4$ erfordert 69,9% C, 8,2% H.)

Äthyl-4-t-butylphenylmalonat (27,53 g) in reinem Alkohol (25 ml) wurde unter Röhren zu einer Lösung von Natrium-ethoxyd aus Natrium (2,17 g) in reinem Alkohol (75 ml) zugegeben. Äthyl-jodid (15 ml) wurde zugegeben und das Gemisch 2 1/2 Stunden lang unter Rückfluss gehalten, der Alkohol destilliert, der Rückstand mit Wasser verdünnt, mit Äther extrahiert, mit Natriumbisulfit, Wasser gewaschen und zur Trockne verdampft.

Das rückständige Öl wurde gerührt und mit Natriumhydroxyd (5N, 75 ml), Wasser (45 ml) und SVM (120 ml) unter Rückfluss gehalten. Innerhalb weniger Minuten wurde Natriumsalz abgetrennt und nach 1 Stunde wurde der Feststoff gesammelt, mit Äthanol gewaschen, in heißem Wasser gelöst und mit verdünnter Salzsäure sauer gemacht, ergab er die c-Methylmalonsäure, die gesammelt und im Vakuum getrocknet wurde.
Schmelzpunkt 177 bis 180°C (Zerfall).

Die Malonsäure (9 g) wurde auf 210 bis 220°C erhitzt, und zwar in einem Ölbad für 20 Minuten bis die Dekarboxylierung beendet war. Die Propionsäure wurde gekühlt und aus Leichtpetroleum (Siedepunkt 60 bis 80°C) auskristallisiert.

Zwei weitere Umkristallisierungen aus den gleichen Lösungsmitteln ergaben farblose Prismen von 2-4'-7-Butylphenylpropionsäure, Schmelzpunkt 101 bis 103,5°C. (Gefunden: 45,4% C, 8,7% H; die Bruttoformel $C_{13}H_{18}O_2$ erfordert 75,8% C und 8,7% H.)

In der gleichen Weise wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

2-4'-Cyclohexylphenylpropionsäure; Schmelzpunkt 110,5 bis 112,5°C. (Gefunden: 77,8% C, 8,1% H; die Bruttoformel $C_{15}H_{20}O_2$ erfordert 77,6% C, 8,6% H.)

2-4'-Isobutylphenylpropionsäure; Schmelzpunkt 75 bis 77,5°C. (Gefunden: 75,3% C, 8,6% H; die Bruttoformel $C_{13}H_{18}O_2$ erfordert 75,8% C, 8,7% H.)

B e i s p i e l 5

4-Isobutylcyklohexanon (34,28 g), A.R. Zinkspäne (16,0 g), Äthyl-bromacetat (26,5 ml) und trockenes Benzol (120 ml) wurden erhitzt bis eine kräftige Reaktion stattfand, bei welcher eine äusserliche Kühlung erforderlich war. Das Gemisch wurde dann 30 Minuten unter Rückfluss gehalten, mit eiskalter verdünnter Schwefelsäure zersetzt, die Benzollösung abgetrennt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und verdampft. Der Rückstand (49 g), trockenes Pyridin (45 ml), trockener Äther (93 ml) wurde mit Eiskühlung gerührt und Thionylchlorid (26 ml) während einer Zeitdauer von 30 Minuten tropfenweise zugegeben, währenddessen die Temperatur unter 12°C gehalten wurde. Nach 2 Stunden Langem Rühren bei 0°C wurde Wasser vorsichtig zu dem Reaktionsgemisch zugegeben, die ätherische Schicht mit Wasser gewaschen und getrocknet und Äthyl-4-isobutylcyklohex-1-

enylacetat wurde destilliert; Siedepunkt 106 bis 109°C/2 mm. (Gefunden: 75,0% C, 10,4% H; die Bruttoformel $C_{14}H_{24}O_2$ erfordert 75,0% C, 10,7% H.)

Äthyl-4-isobutylcyklohex-1-enylacetat (8,0 g) und Schwefel (2,7 g) wurden 5 Stunden lang bei 210°C erhitzt, dann 2 Stunden lang bei 240°C. Kupferpulver (100 mg) wurde zugegeben und das Erhitzen 5 Minuten lang fortgesetzt. Das Gemisch wurde gekühlt, mit Äther verdünnt, filtriert und Äthyl-4-isobutylphenylacetat wurde destilliert; Siedepunkt 110°C/1 mm. (Gefunden: 76,7% C, 9,4% H; die Bruttoformel $C_{14}H_{20}O_2$ erfordert 76,4% C, 9,1% H.)

B e i s p i e l 6

4-Isobutylbenzyl-chlorid (50 g), Natrium-cyanid (16,1 g), Alkohol (100 ml) und Wasser (30 ml) wurden unter Rückfluss gehalten und 5 Stunden lang gerührt. Der Alkohol wurde destilliert, das Öl mit Äther abgetrennt, mit Wasser gewaschen und destilliert. Siedepunkt 113°C/2 mm.

4-Isobutylphenylacetonitril (30 g), Alkohol (100 ml) 5N Natriumhydroxyd (60 ml) wurden 6 Stunden lang unter Rückfluss gehalten und der Alkohol durch Destillation entfernt. Der Rückstand wurde mit verdünnter Salzsäure

sauer gemacht und die Ausfällung in Äther gesammelt, mit verdünnter Natrium-karbonatlösung extrahiert und die Extrakte mit verdünnter Salzsäure sauer gemacht. Die kristalline Ausfällung von 4-Isobutylphenylessigsäure wurde gesammelt, mit Wasser gewaschen in Vakuum getrocknet und aus Leichtpetroleum auskristallisiert.

B e i s p i e l 7

Zu einer eisgekühlten gerührten Lösung von wasserfreiem Aluminium-chlorid (40,0 g) in Nitrobenzol (125 ml) wurde langsam Äthyl-oxalyl-chlorid (27,4 g) zugegeben, dem die tropfenweise Zugabe von Isobutylbenzol (35 g) folgte. Nach 5 Stunden langem Rühren bei Zimmertemperatur wurde das Gemisch mit zerkleinertem Eis zersetzt, Äther (200 ml) zugegeben und die organische Phase mit Natrium-Wasserstoff-Karbonatlösung, Wasser gewaschen und destilliert; Siedepunkt 155°C/3 mm.

Äthyl-4-isobutylphenylglyoxylat (11,0 g) wurde bei Zimmertemperatur und 2 atü Wasserstoff in Gegenwart von Palladium-schwarz (1,0 g) und Eisessig (80 g) hydriert. Nachdem die Absorption von Wasserstoff beendet war, wurde Perchlorsäure (70%, 7 g) zugegeben und die Hydrierung fortgesetzt bis die Absorption vollständig war. Das Filtrat von dem Katalysator wurde mit wässrigem

Natriumhydroxyd behandelt, um die Perchlorsäure zu neutralisieren, und Essigsäure wurde im Vakuum unter 50°C destilliert. Der Rückstand wurde durch Unter-Rückfluss-halten und Röhren 6 Stunden lang mit 2N Natriumhydrxyd (50 ml) hydrolysiert, gekühlt und mit verdünnter Salzsäure sauer gemacht, die Ausfällung der 4-Isobutylphenylessigsäure gesammelt, mit Wasser gewaschen, im Vakuum getrocknet und aus Leichtpetroleum, Siedepunkt 62 bis 68°C, auskristallisiert.

B e i s p i e l 8

Benzylamin-4-t-butylphenylacetat.

4-t-Butylphenylessigsäure (1,35 g) und Benzylamin (0,75 g) wurden in Äther (30 ml) gemischt und das Salz gesammelt und aus reinem Alkohol zu farblosen Blättchen auskristallisiert; Schmelzpunkt 144 bis 147°C (Gefunden: 4,8% N, die Bruttoformel C₁₉H₂₅NO₂ erfordert 4,7% N).

B e i s p i e l 9

Diäthylaminoäthyl-4-t-butylphenylacetat.

N,N-Diäthylaminoäthanol (10,0 g) in trockenem Äther (50 ccm) wurden tropfenweise zu einer gerührten Lösung von 4-t-Butylphenylacetyl-chlorid (15,0 g) in trockenem

Äther (100 ccm) bei 0 bis 5°C zugegeben. Nach 1 Stunde Rühren bei Zimmertemperatur wurde Wasser (20 ccm) zugegeben und der Äther zweimal mit 2N Salzsäure extrahiert. Die wässrigen Lösungen wurden vereinigt, mit 2N Natriumhydroxyd basisch gemacht und das abgetrennte Öl in Äther mit Wasser gewaschen, getrocknet und destilliert; Siedepunkt 156 bis 160°C/1,5 mm. 8,5 g, 34%. Wieder destilliert, ergab es eine praktisch farblose Flüssigkeit, Siedepunkt 153 bis 154°C/1,5 mm. (Gefunden: 5,2% N, die Bruttoformel C₁₈H₂₉NO₂ erfordert 4,8% N).

B e i s p i e l 10

2-4'-Isobutylphenyläthanol.

Äthyl-4-isobutylphenylacetat (15 g) in trockenem Äther (50 ml) wurde tropfenweise zu einer gerührten Lösung von Lithium-aluminium-hydrid (3 g) in Äther (150 ml) zugegeben. Das Gemisch wurde 1 Stunde lang unter Rückfluss gehalten, mit verdünnter Schwefelsäure zersetzt; der Äther wurde abgetrennt und mit Wasser gewaschen, getrocknet und destilliert und ergab 2-4'-Isobutylphenyläthanol; Siedepunkt 104°C/0,8 mm. (Gefunden: 80,3% C, 10,2% H; die Bruttoformel C₁₂H₁₈O erfordert 80,9% C, 10,1% H.)

B e i s p i e l 11

Äthyl-4-isobutylphenylacetat.

4-Isobutylphenylesigsäure (75 g), reiner Alkohol (500 ml) und konzentrierte Schwefelsäure (15 ml) wurden 4 Stunden lang unter Rückfluss gehalten. Der überschüssige Alkohol wurde im Vakuum destilliert, der Rückstand mit Wasser verdünnt und der Ester in Äther abgetrennt, mit Natriumkarbonatlösung gewaschen, dann mit Wasser gewaschen, bevor er getrocknet und destilliert wurde; sein Siedepunkt war 108 bis $110^{\circ}\text{C}/0,6\text{ mm}$. (Gefunden: 76,7% C, 9,2% H; die Bruttoformel $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2$ erfordert 76,4% C, 9,1% H.)

Auf die gleiche Weise wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

Äthyl-4-cyklohexylphenylacetat; Siedepunkt $140^{\circ}\text{C}/1\text{ mm}$. (Gefunden: 78,5% C, 9,2% H; die Bruttoformel $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_2$ erfordert 78,0% C, 8,9% H.)

Äthyl-2-4'-isobutylphenylpropionat; Siedepunkt $107^{\circ}\text{C}/1\text{ mm}$. (Gefunden: 76,8% C, 9,6% H; die Bruttoformel $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2$ erfordert 77,0% C, 9,4% H.)

B e i s p i e l 12

Ein inniges Gemisch wurde aus gleichen Teilen 4-Isobutylphenylessigsäure und einem Tablettengrundstoff, welcher aus Stärke mit der Zugabe von 1% Magnesiumstearat als Gleitmittel bestand, hergestellt. Das Gemisch wurde in Tabletten gepresst, welche 2 1/2 grains 4-Isobutylphenylessigsäure enthielten.

Ähnliche Tabletten wurden auch hergestellt unter Verwendung anderer Verbindungen der vorliegenden Erfindung als Wirkstoff, wie 4-Isobutylphenylpropionsäure oder 4-Cyklohexylphenylessigsäure.

B e i s p i e l 13

Ein inniges Gemisch wurde aus 5 Teilen 4-Isobutylphenylessigsäure und 3 Teile eines Tablettengrundstoffes hergestellt, wobei der Tablettengrundstoff Stärke mit der Zugabe von 1% Magnesiumstearat als Gleitmittel umfasste. Das Gemisch wurde in Tabletten gepresst, welche 5 grains 4-Isobutylphenylessigsäure enthielten.

Ähnliche Tabletten wurden auch hergestellt unter Verwendung anderer Verbindungen der Erfindung als Wirkstoff, wie 4-Isobutylphenylpropionsäure oder 4-Cyklohexylphenylessigsäure.

B e i s p i e l 14

Ein Gemisch wurde aus den folgenden Bestandteilen hergestellt:

Natrium-4-isobutylphenylacetat	13,7 g
konzentrierter Orangenschalen-Extrakt	62,5 ml
Chloroformwasser	auf 1000 ml

Eine Dosis des obigen Gemisches ist in 15 ml enthalten.

B e i s p i e l 15

Eine Suspension wurde aus den folgenden Bestandteilen hergestellt:

4-Isobutylphenylessigsäure	13,7 g
Tragantpulverzubereitung	22,9 g
Chloroformwasser	auf 1000 ml

Eine Dosis der obigen Suspension ist in 15 ml enthalten.

B e i s p i e l 16

Ein Elixier wurde aus den folgenden Bestandteilen hergestellt:

Natrium-4-cyklohexylphenyl-acetat	13,7 g
Äthanol (90%ig)	400 ml
Glyzerin	333 ml

Orangenextraktzubereitung 33 ml

Tartrazinlösung-Zubereitung 10,4 ml

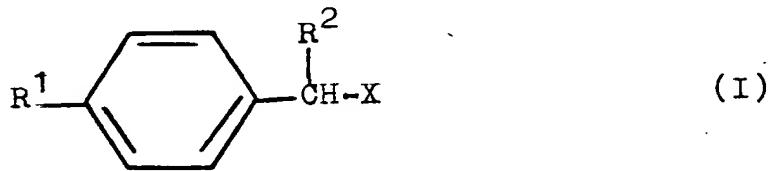
Wasser auf 1000 ml.

Die Dosis enthält 15 ml.

Temperatur: 37°C. Zeit: 10 Minuten

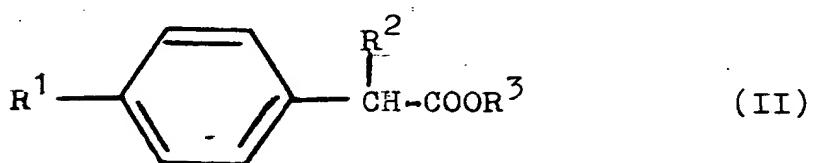
P a t e n t a n s p r ü c h e :

1. Therapeutische Zubereitung mit entzündungshemmender und/oder analgetischer und/oder antipyretischer Aktivität enthaltend als aktiven Bestandteil eine Verbindung der allgemeinen Formel I



in welcher R¹ Äthyl, Propyl, verzweigtes Butyl, Alkenyl mit 3 bis 4 Kohlenstoffatomen, verzweigtes Pentyl, Alkoxy mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen, Allyloxy, Phenoxy, Phenylthio oder Cycloalkyl mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls in der 1-Stellung durch Alkyl mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen substituiert, darstellt, R² Wasserstoff oder Methyl ist, und X die Gruppen COOR³, COOM, COOH.B, oder CH₂OH darstellt, worin R³ Wasserstoff oder ein Alkylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, M Ammonium oder ein einfaches Äquivalent eines nicht-toxischen metallischen Kations und B eine nicht-toxische organische Base darstellt.

2. Therapeutische Zubereitung mit entzündungshemmender und/oder analgetischer und/oder antipyretischer Aktivität enthaltend als aktiven Bestandteil eine Verbindung der allgemeinen Formel II



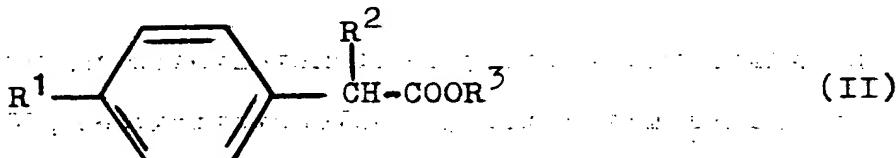
in welcher R² Wasserstoff oder Methyl darstellt,
R³ Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,
Ammonium oder ein einfaches Äquivalent einer nicht-toxischen, organischen salzbildenden Gruppe oder eines salzbildenden Metalles ist, R¹

a) verzweigtes Alkyl mit 4 bis 5 Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit 3 bis 4 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 6 bis 7 Kohlenstoffatomen oder 1-Methylcycloalkyl mit 6 bis 7 Kohlenstoffatomen ist, falls R² Wasserstoff darstellt, oder

b) R¹ Alkyl mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen, verzweigtes Alkyl mit 4 bis 5 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, gegebenen-

falls in der 1-Stellung durch Methyl substituiert, Alkoxy mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen, Allyloxy, Phenoxy oder Phenylthio bedeutet, wenn R² Methyl ist, wobei R¹ keine tert.-Butyl, tert.-Phenyl oder Cyclohexylgruppe darstellt, wenn sowohl R² und R³ Wasserstoff sind und R³ keine Äthylgruppe bedeutet, wenn R² Wasserstoff und R¹ sek.-Butyl, tert.-Butyl oder tert.-Pentyl ist.

3. Therapeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 und 2, gekennzeichnet durch einen Gehalt an 2-4'-Isobutylphenylpropionsäure.
4. Therapeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 und 2, gekennzeichnet durch einen Gehalt an 2-4'-Cyclohexylphenylpropionsäure.
5. Therapeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 und 2, gekennzeichnet durch einen Gehalt an 4-Isobutylphenylessigsäure.
6. Verbindungen der allgemeinen Formel II



in welcher R² Wasserstoff oder Methyl darstellt,
R³ Wasserstoff, Alkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen, Ammonium oder ein einfaches Äquivalent einer nichttoxischen, organischen salzbildenden Gruppe oder eines salzbildenden Metalles ist, R¹

a) verzweigtes Alkyl mit 4 bis 5 Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit 3 bis 4 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 6 bis 7 Kohlenstoffatomen oder 1-Methylcycloalkyl mit 6 bis 7 Kohlenstoffatomen ist, falls R² Wasserstoff darstellt, oder

b) R¹ Alkyl mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen, verzweigtes Alkyl mit 4 bis 5 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls in der 1-Stellung durch Methyl substituiert, Alkoxy mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen, Allyloxy, Phenoxy oder Phenylthio bedeutet, wenn R² Methyl ist, wobei R¹ keine tert.-Butyl, tert.-Pentyl oder Cyclohexylgruppe darstellt, wenn sowohl R² und R³ Wasserstoff sind und R³ keine Äthylgruppe bedeutet, wenn R² Wasserstoff und R¹ sek.-Butyl, tert.-Butyl oder tert.-Pentyl ist.

1443429

- 33 -

7. 2-4'-Isobutylphenylpropionsäure.
8. 2-4'-Cyclohexylphenylpropionsäure.
9. 4-Isobutylphenylessigsäure.

This Page is inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

BLACK BORDERS

IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

FADED TEXT OR DRAWING

BLURED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

SKEWED/SLANTED IMAGES

COLORED OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

GRAY SCALE DOCUMENTS

LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

REPERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

OTHER: _____

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.
As rescanning documents *will not* correct images
problems checked, please do not report the
problems to the IFW Image Problem Mailbox**

THIS PAGE BLANK (USPTO)